

**Abhängigkeit der Schlaftiefe
und der Wirkungsphasen nach Epontol
von der Injektionsgeschwindigkeit**

Bernhard Slawik

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551924_0067

AUS DER ANÄSTHESIEABTEILUNG

Leiter: Prof. Dr. A. Doenicke

DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Abhängigkeit der Schlaftiefe und der Wirkungsphasen
nach Epontol von der Injektionsgeschwindigkeit

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard Slawik

aus

Gelting

München 1974

Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.1974



Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG	Seite	1
B. METHODIK		3
I. Pharmakon		3
II. Kollektiv		3
III. Versuchsanordnung		4
IV. Versuchsablauf		6
V. Versuchsauswertung		6
C. ERGEBNISSE		10
I. Schlaftiefe		10
II. Wirkungsphasen		12
III. Pulsfrequenz		13
IV. Sonderfälle		15
D. DISKUSSION		21
E. ZUSAMMENFASSUNG		25
F. LITERATURVERZEICHNIS		27

A. EINLEITUNG

Propanidid, der Wirkstoff des Epontol, ist ein intravenös anwendbares Ultrakurz-narkotikum, das von HILTMANN et al. (1) in den Forschungslaboratorien der Farnefabriken Bayer AG synthetisiert wurde. Seit 1961 in experimenteller und klinischer Erprobung, ist es seit April 1965 unter dem Namen Epontol im Handel.

Während man bisher Narkotika der Barbituratreihe wie Pentothal, Trapanal und Brevimytal als Ultrakurz-narkotika bezeichnete, verwendet man diese Bezeichnung heute fast nur noch für den Phenyllessigsäureester mit dem Trivialnamen Propanidid. Vergleichsstudien zwischen Narkosen mit Barbituraten und Propanidid ergaben nämlich, daß bei beiden Narkotika baldiges Erwachen des Probanden nach Erstinjektion eintritt, der rasche Wirkungsverlust beider Pharmaka aber auf verschiedenen Mechanismen beruht: Bei den Barbituraten kommt es zu einer Rückverteilung auf besonders gut durchblutete Organe, wobei jedoch der tatsächliche Barbituratabbau und die Ausscheidung mit 10 - 17 %/h sehr langsam ist. Dadurch kommt es zu einer deutlichen postnarkotischen Müdigkeit mit wiederholt auftretenden, experimentell nachgewiesenen Schlafphasen. Der schnelle enzymatische Abbau des Propanidids dagegen läßt den Patienten bereits 5 - 7 min nach Injektion bereits völlig aufwachen, nach 10 - 15 min ist er gehfähig und voll orientiert und bereits nach 2 Stunden verkehrstüchtig (2,3). Ein Hang over, wie er bei den Barbituraten zu beobachten ist, konnte tierexperimentell ausgeschlossen werden (4).

Die vorliegende Arbeit versucht, die Zusammenhänge zwischen Injektionsgeschwindigkeit des Narkotikums und den elektroencephalographisch objektivierbaren Schlaf-tiefen und Wirkungsphasen aufzuzeigen.

B. METHODIK

I. Pharmakon:

a) Epontol^R (Bayer, Leverkusen)

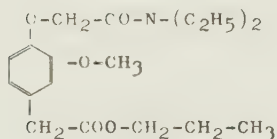
Zusammensetzung: in 100 ml: 16 g ORPE

5 g Propanidid

0,7 g NaCl

Wirkstoff: Propanidid

= 3-Methoxy-4-(N,N-diaethyl-carbamoyl-methoxy)-phenylelessigsäure-propylester



Lösungsvermittler:

Tensid ORPE

= hydrophober Anteil des Cremophor EL

(Oleum ricini polyoxyaethylati Elb)

b) Atropinsulfat

II. Kollektiv:

Für die Versuche stellten sich 22 Studenten im Alter von 19 - 32 Jahren zur Verfügung. Die Probanden waren während der Narkose nüchtern und nahmen bis 2 Stunden nach Versuchsbeginn keine Mahlzeit zu sich. Ihr Durchschnittsgewicht lag bei 77 kg und reichte von 62 kg bis 100 kg.

Die Versuchspersonen wurden in 3 Gruppen, entsprechend den verschiedenen Injektionszeiten des Narkotikums unterteilt, wobei die beiden Gruppen, denen Epontol in 10 sec und 60 sec injiziert wurde, mit Ausnahme zweier Personen identisch waren und aus 6 Probanden bestanden, während die Gruppe mit 100 sec Injektionszeit sich aus 8 anderen Probanden zusammensetzte. Alle Versuchspersonen waren männlichen Geschlechts. Eine kursorische anamnestiche und klinische Untersuchung schloß das Vorliegen schwerer Erkrankungen und vorhersehbarer Risikofaktoren für die folgenden Versuche aus.

III. Versuchsanordnung

Für die Beurteilung der Schlafstadien und Wirkungsphasen wurde von den Versuchspersonen ein bipolares Elektroencephalogramm (EEG) über 10 Elektroden abgeleitet, welche in 2 paramedianen Längsreihen in den Positionen frontal, praecentral, central, parietal und occipital nach JASPER und KORNMÜLLER am Kopf der Probanden angeordnet waren. Außerdem wurde für die Erfassung der raschen (RAB) und langsamen Augenbewegungen (LAB) ein Okulogramm über 2 Klebeelektroden am rechten und linken Augenwinkel abgeleitet.

Zur Registrierung der Pulsfrequenz wurde ein EKG über 2 Plattenelektroden an beiden Unterarmen (Ableitung I nach Einthoven) abgeleitet.

Die Atemfrequenz sollte mit Hilfe eines Quetschkondensators, der durch ein Gürtelband in Höhe des Rippenbogens befestigt wurde, aufgezeichnet werden; die Meßergebnisse konnten jedoch wegen eines Defekts dieses Kondensators nicht beurteilt werden.

Als Aufnahmegerät diente ein HELMIGE-Elektroencephalograph "Neuroscript Ee-97" mit 12 Kanälen. Über die ersten 8 Kanäle wurde das EEG registriert, die Kanäle 9 und 10 zeichneten das Okulogramm auf, Kanal 11 wurde für die EKG Ableitung benutzt und Kanal 12 war für die Registrierung der Atemfrequenz vorgesehen. Aufgezeichnet wurde simultan in rechtwinkligen Koordinaten über ein Pigmentband. Für die sich anschließende visuelle Auswertung zeigte sich ein Papiervorschub von 15 mm/sec am günstigsten. Der Blutdruck wurde mittels einer Manschette am rechten Oberarm manuell nach RIVA-ROCCI gemessen.

Versuchsanordnung

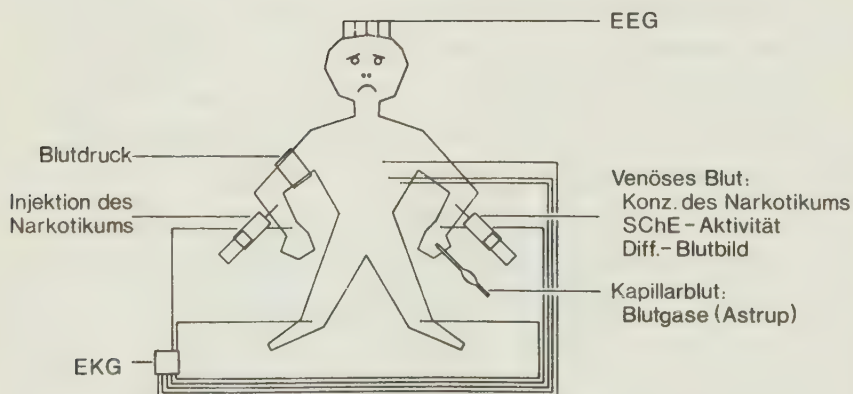


Abb. 1

IV. Versuchsablauf:

Als Zeitpunkt für den Beginn der einzelnen Versuche war 7 Uhr morgens festgelegt worden. Nach der bereits erwähnten anamnestisch-klinischen Untersuchung wurde dem Probanden an beiden Armen jeweils eine Verweilkannüle in die Vena mediana cubiti gelegt, links für die Applikation der Pharmaka, rechts zur Blutabnahme für parallel laufende Blutbildbestimmungen, Blutgasanalysen und für Aktivitätsbestimmungen der Serumcholinesterase.

Als Praemedikation wurde 1 ml = 0,5 mg Atropinsulfat verabreicht. Nach 20 Minuten wurde 5mg/kg Körpergewicht Epontol injiziert, wobei die vorgegebene Injektionszeit mit Hilfe einer Stoppuhr kontrolliert wurde. Bereits während der Praemedikationszeit wurden alle mit dem Elektroencephalographen erfaßten Parameter in 2 min dauernden, von 3 min langen Pausen unterbrochenen Intervallen aufgezeichnet. Der Blutdruck wurde zu Beginn des Versuches, später in 10 min Abständen bis zum Ende des Versuches kontrolliert, jedoch wurden die Kontrollabstände in der Zeit der stärksten Narkosewirkung auf 2 1/2 min verringert. Vom Zeitpunkt der Epontolinjektion an wurde das EEG, zusammen mit der Pulsfrequenz und dem Okulogramm, kontinuierlich aufgezeichnet.

V. Versuchsauswertung:

a) Schlaftiefe:

Der Verlust bzw. die Einschränkung des Bewußtseins während der Narkose - als Zeichen der herabgesetzten Tätigkeit der Großhirnrinde - kommt im EEG zum Ausdruck.

Die Auswertung der abgeleiteten Narkose-EEG's geschah in ähnlicher, visueller Art und Weise wie die von Schlaf-EEG's, wobei die Schlafstadien alle 40 sec festgelegt wurden. Dadurch war ein kontinuierliches Zeichnen der Schlaftiefenkurven - gemäß der klassischen Einteilung nach LOOMIS (5) mit der Stadienbezeichnung A, B, C, D, E und einer Modifizierung nach KUGLER (6) - möglich.

Die Stadien A und B des Schlaf-EEG's wurden auf die Narkose - Initialstadien übertragen, die durch Unregelmäßigkeiten und später auflebende, rasche Tätigkeit gekennzeichnet sind. Die Schlafstadien C und D bezeichneten die Narkose - Analgesiestadien, die einen zunehmenden Gehalt an hohen, langsamen Wellen zeigen. Das Stadium E des Schlaf-EEG's zeigte den narkotischen Tiefschlaf mit seinen sehr trägen Delta-Wellen an.

Die Stadien in Einteilung nach den charakteristischen Wellenformen und Wellenbildern, nach Höhe und Frequenz der ablaufenden Potentiale der Hirnrinde, zeit die folgende Abbildung:

SCHLAFSTADIEN									
STADIENBEZEICHNUNG					EEG - MUSTER				
GRÖSSE DER AUSGEGLEICHTE	STADIEN	VERHALTEN	A ₁	ROTH	FÜHRENDES KENZ.		REAKTION		REMARKS
					NORMVARIANTE		LIDSCHLAFREIZ		
I	A	Wachheit	A ₁	1	α diffus & spärlich		Lidschlafreiz		I/REM = rapid eye movements
		Ernüchterung	A ₂	1	α diffus & spärlich		Lidschlafreiz		
	B	Multistadium	B ₁	2a	flache δ		fehlt		
		Einschlafen	B ₂	2b	δ - klein		Verlies - Wellen		
			B ₃	2c	δ - noch		Verlies - Wellen		
II	C	Leichter Schlaf	C ₁ C ₂ C ₃	3	hohe δ, 30 % hohe θ, 50 % hohe δ, 80 %		K - Komplex		
III	D	Mittlerer Schlaf	D ₁ D ₂ D ₃	4	δ, 30 % δ, 50 % δ, 80 %		breite K-Kompl δ - Aktivität		
IV	E	Tiefer Schlaf	E	5	δ kontinuierlich		fehlt		
V	V	Periode d. Augenbewegungen	PAB		A ₁ - B ₁		fehlt (B ₁) oder Augenbewegungen		
I/REM = rapid eye movements									

b) Wirkungsphasen:

Definition (nach DOENICKE):

1. Latenzzeit:

Zeit in sec, die vom Beginn der Injektion bis zum Auftreten der ersten erkennbaren EEG-Veränderungen verstreicht.
(Setzte sich zusammen aus der ca. 12 sec dauernden Zirkulationszeit der Diffusionszeit von ca. 5 sec)

2. Anflutungszeit:

(In vorliegender Arbeit als "Phase des primären Wirkungseintritts" bezeichnet!)

Zeitraum vom Ende der Latenzzeit bis zum Beginn der ersten maximalen EEG-Veränderungen, die zumeist durch hohe, bilaterale, langsame Wellen gekennzeichnet sind.

3. Anflutzeit:

Latenzzeit + Anflutungszeit.

4. Beginn der maximalen Wirkung:

Zeit in sec, die vom Beginn der Injektion bis zum Auftreten der ersten maximalen EEG-Veränderungen verstreicht.

5. Ende der maximalen Wirkung:

Zeit in sec, vom Beginn der Injektion bis zum Ausklingen des maximalen Wirkungsstadiums. Meist in Form hoher, langsamer Tätigkeit, von der die letzten deutlich sichtbaren Delta-Wellen als Maß genommen werden.

In dieser Zeit der maximalen Wirkung bildet der Verlauf der Narkosetiefe keine lineare, horizontal verlaufende Funktion, sondern es kommt allmählich vom Beginn der maximalen Wirkung zu einer langsamen Verformung der Delta-Tätigkeit, die noch eine eigene Wirkungsspitze bildet oder direkt von relativ raschen in langsamere, unregelmäßigere und niedrigere Delta-Wellen übergehen kann. Diese Zeitspanne vom Beginn bis zum Ende der maximalen Wirkung ist sinngemäß mit dem klinischen Begriff des zu operativen Zwecken ausnützbaren Stadiums der Analgesie weitgehend identisch.

6. Wirkungsende:

Zeit in sec oder min, nach der die Großhirnrindentätigkeit zum ersten Male wieder dem Ausgangsverhalten vor der Narkose entspricht. Diese Zeit ist in Sekunden nicht exakt feststellbar (fällt oft mit einem Weckreiz zusammen, nach dem die Alpha-Tätigkeit aktiviert wird) oder muß willkürlich als annähernde Rückkehr zum Ausgangsverhalten festgelegt werden. Die Zeitspanne vom Ende des Wirkungsmaximums bis zum "Wirkungsende" deckt sich mit dem Begriff der Emergency - oder Abflutzeit. Der Wiedereintritt der normalen EEG-Funktion ist weitgehend identisch mit der klinischen "Recovery". So ist auch "Recovery" häufig nicht eindeutig durch die Wiederkehr zum Ausgangsverhalten definiert, wenn es zum Übergang in Nachschlafstadien kommt. Dann wird als Wirkungsende oder "Recovery" jene Zeit gemessen, zu der die rasche Aktivität (falls es sich um Substanzen handelt, die rasche Tätigkeit aktivieren) ausklingt und die anschließenden Schlafmuster nicht mehr von physiologischen Schlafstadien zu unterscheiden sind.

C. ERGEBNISSE

1. Schlaftiefe:

Mittelwerte der Schlaftiefe nach EPONTOL 5mg/kg 6Vpn. Inj.zeit 10sec

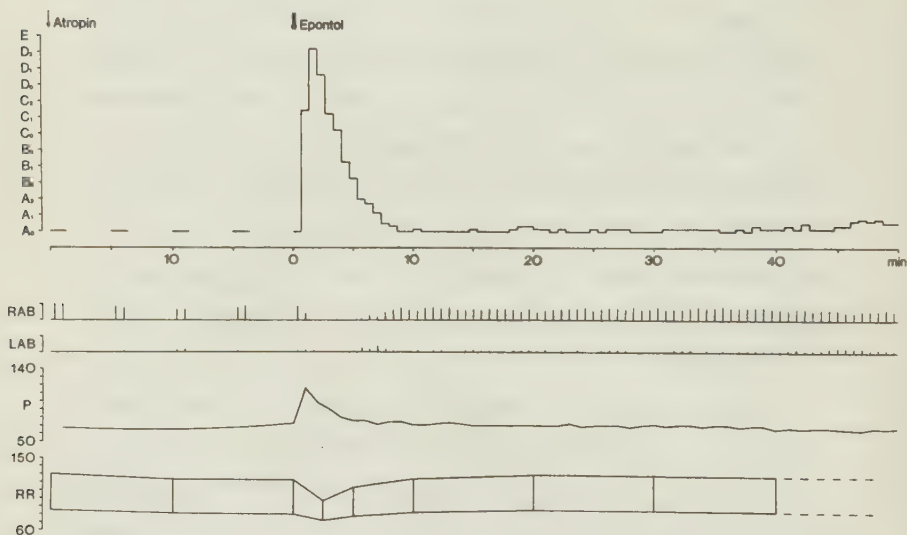


Abb. 3

Mittelwerte der Schlaftiefe nach EPONTOL 5mg/kg 6Vpn. Inj.zeit 60sec

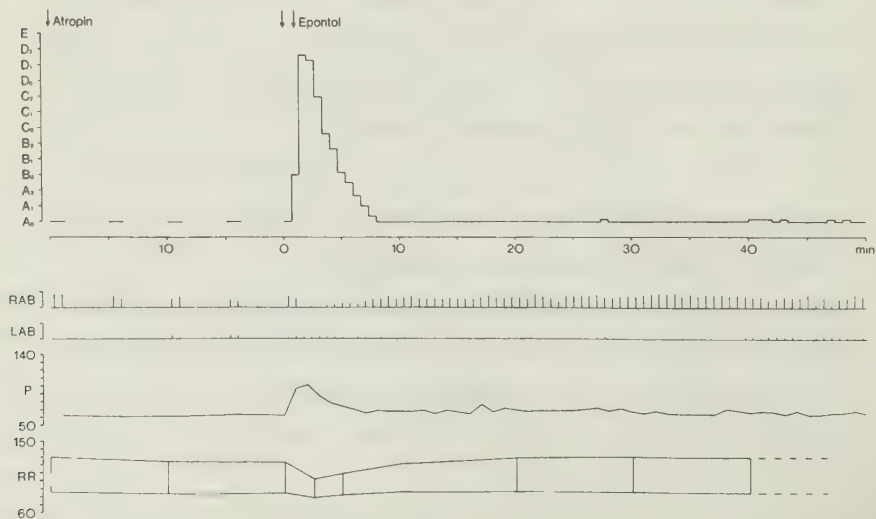


Abb. 4

Mittelwerte der Schlafiefe nach EPONTOL 5mg/kg 8Vpn. Inj.zeit 100 sec

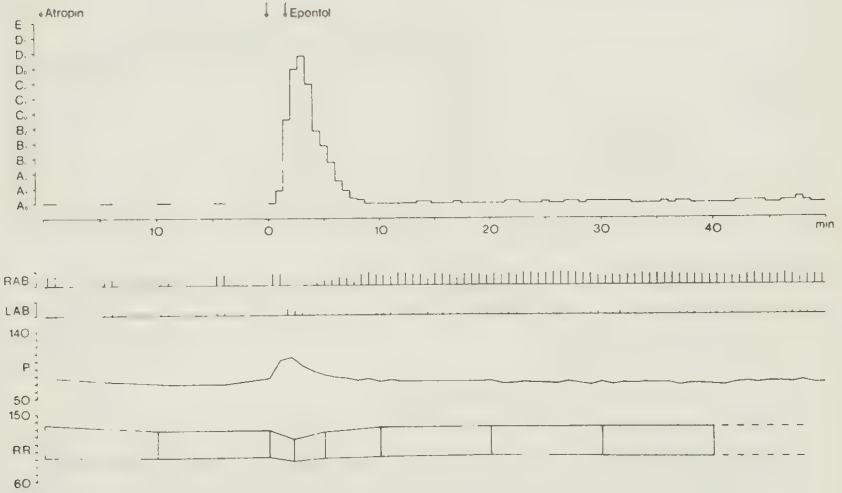
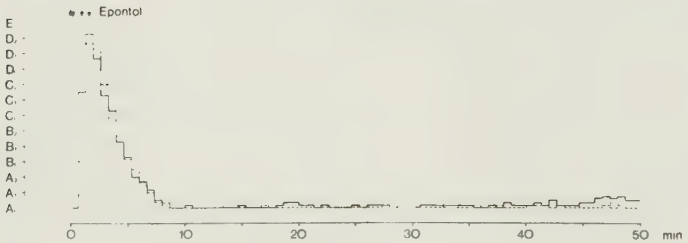


Abb. 5

Mittelwerte der Schlafiefe nach EPONTOL 5mg/kg

— 10sec Inj.zeit 6 Vpn.
 60sec Inj.zeit 6 Vpn.
 100sec Inj.zeit 8 Vpn.



II. Wirkungsphasen:

	Latenzzeit	Phase des primären Wirkungs- eintritts	max. Wirkungs- zeitraum	Abflutzeit
10 sec 6 Vpn	22,6	6,1	68,6	512,5
60 sec 6 Vpn	38,5 $P < 0,001$	17,5 $P < 0,025$	81 $P > 0,5$	473,3 $P > 0,6$
100 sec 8 Vpn	42,25 $P > 0,95$	51,7 $P < 0,005$	63,25 $0,1 > P > 0,05$	457,7 $P > 0,8$

Abb. 7

Wirkungsphasen nach Epontol i.v. 5 mg/kg;
als "Anflutzeit" ist die Summe aus Latenzzeit und Phase des
primären Wirkungseintritts zu verstehen. Latenzzeit ist der
Zeitraum vom Beginn der Injektion bis zum ersten Auftreten
von EEG - Veränderungen. "Abflutzeit" ist der Zeitraum vom
Ende der max. Wirkung bis zum Wiedererreichen der Ausgangs-
EEG - Stadien

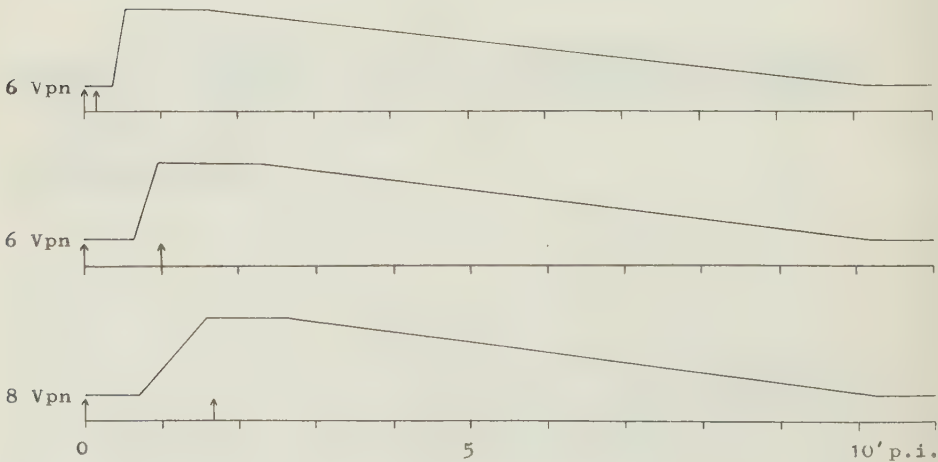
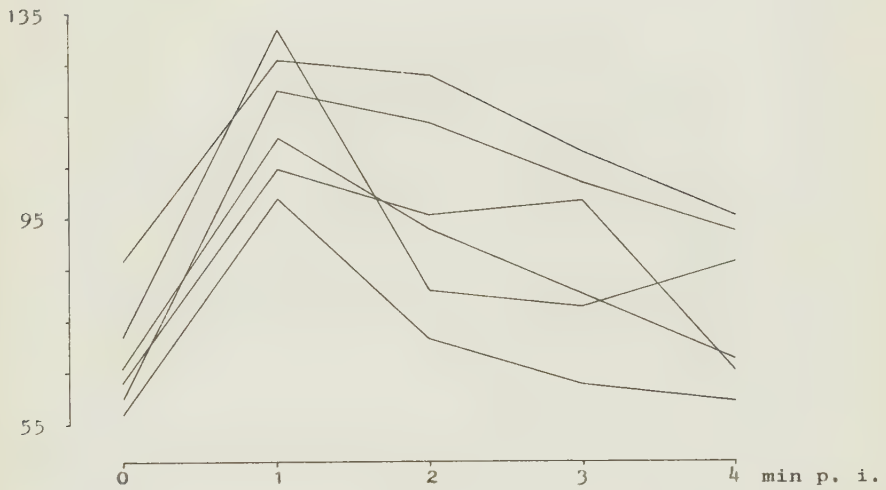


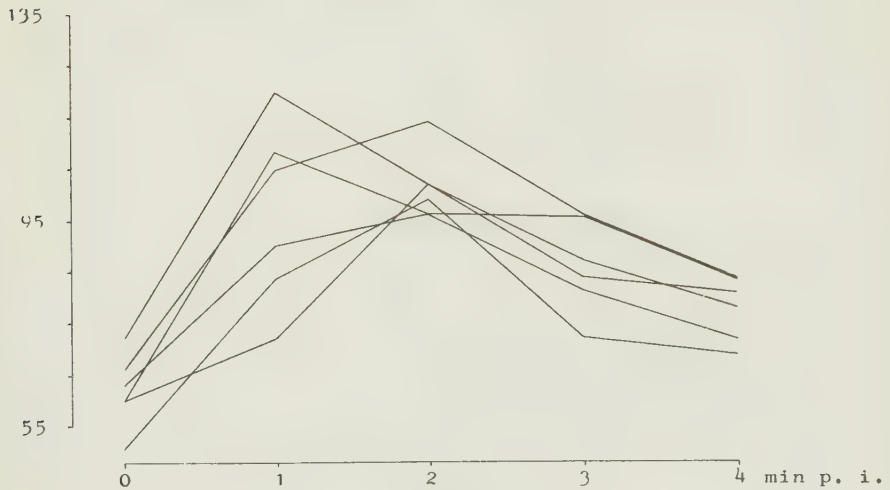
Abb. 8

Wirkungsphasen nach Epontol i.v. 5mg/kg KG, Inj.zeit ↑↑ 10, 60, 100s
Latenzzeit, Zeitraum des primären Wirkungseintritts, Zeitraum der
maximalen Wirkung, Abflutzeit

III, Pulsfrequenz:



Pulsfrequenzen der Gruppe I:
10 sec Injektionszeit, 5 mg Epontol/kg, 6 Vpn



Pulsfrequenzen der Gruppe II:
60 sec Injektionszeit, 5 mg Epontol/kg, 6 Vpn

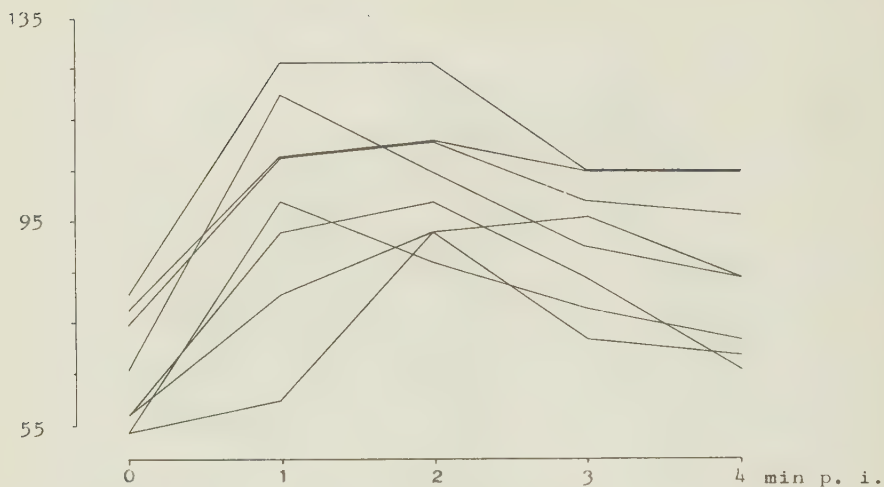


Abb. 11

Pulsfrequenzen der Gruppe III:

100 sec Injektionszeit, 5 mg Epontol/kg, 8 Vpn

min p. i.	10 sec 6 Vpn	60 sec 6 Vpn	100 sec 8 Vpn
1	78	60	65
2	65	63	67
3	60	53	50
4	53	48	

Abb. 12

Pulsfrequenzanstieg in % des Ausgangswertes
nach Epontol i. v. 5 mg/kg

IV. Sonderfälle

In den bereits erwähnten, parallel zu den hier beschriebenen EEG-Untersuchungen vorgenommenen Serumcholinesterase-Aktivitätsbestimmungen (Diss. SCHMIDINGER), fielen bei der Erstellung der Mittelwertskurven für die 10 sec Injektionsgeschwindigkeit zwei Probanden auf, deren Kurvenverläufe ganz außerhalb der durch die anderen Versuchspersonen erschlossenen Normwerte lagen. Beide Personen wurden als pathologische Fälle aus dem allgemeinen Untersuchungsgut — auch bei der 60 sec Injektionszeit — abgetrennt und gesondert abgehandelt.

Der eine Proband Pl. K. mit hyperlipämischem Serum zeigte klinisch keine Besonderheit gegenüber anderen Versuchspersonen. Bei der Verarbeitung des Serums fiel jedoch dessen milchige Trübung auf, was Anlaß zu einer Kontrolle der Blutfettwerte gab:

1. Kontrolle:	Cholesterin	244 mg %
	Triglyceride	468 mg %
2. Kontrolle:	Cholesterin	280 mg %
(nach 1 Woche)	Triglyceride	435 mg %
Normalwerte:	Cholesterin	140-260-330 mg %
(je nach Alter)	Triglyceride	40-140-320 mg %

Lipoproteinelektrophorese:

Keine Chylomikronen, verstärkte β -
Bande, deutlich verstärkte prä- β -
Bande. Typ IV

Schlaf tiefe nach EPONTOL 5mg/kg Inj.zeit 10sec bei Hyperlipidämie

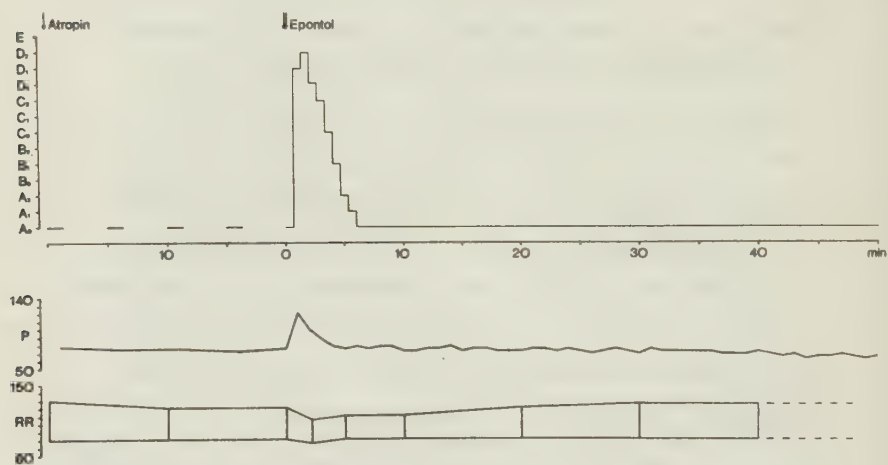


Abb. 13

Schlaf tiefe nach EPONTOL 5mg/kg Inj.zeit 60 sec bei Hyperlipidämie

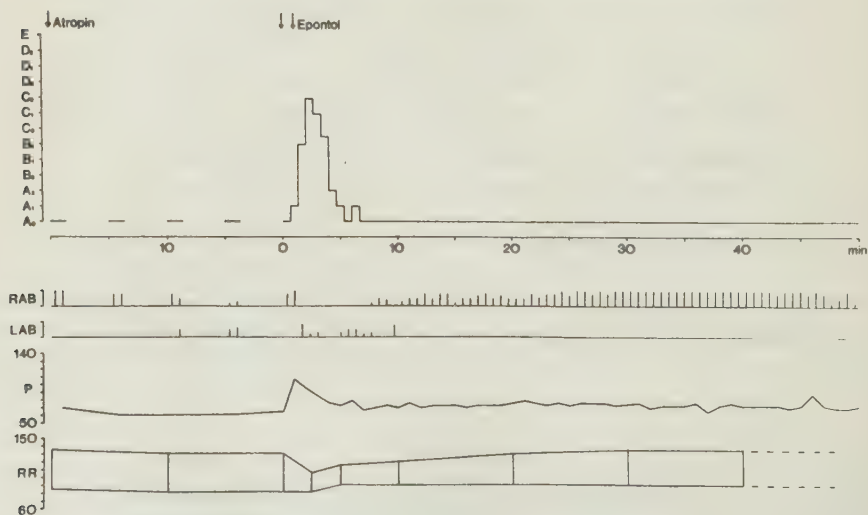


Abb. 14

Schlaf tiefe nach EPONTOL 5mg/kg Inj.zeit 10sec

----- bei Hyperlipidämie

— Mittelwerte 6 Vpn.

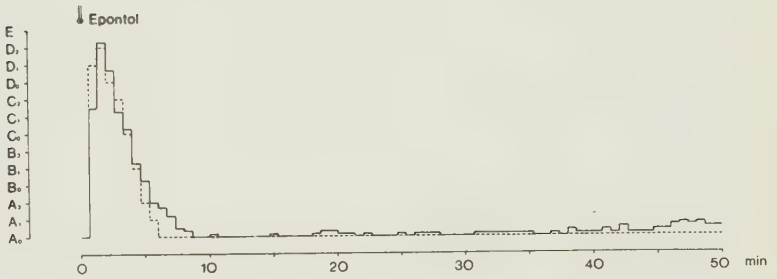


Abb. 15

Schlaf tiefe nach EPONTOL 5mg/kg Inj.zeit 60sec

----- bei Hyperlipidämie

— Mittelwerte 6 Vpn.

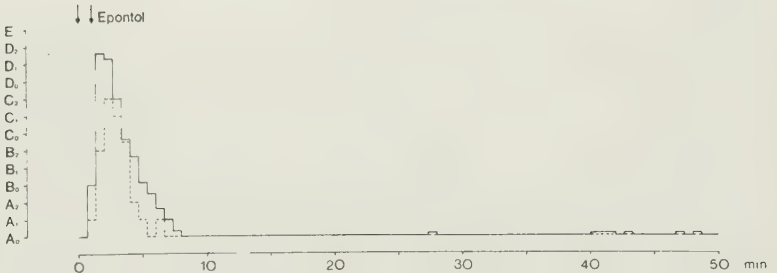


Abb. 16

Bei dem zweiten, gesondert abgehandelten Fall St. H. handelte es sich um eine Person, die in der 1. Minute nach Epontolapplikation in 10 sec eine starke Rötung im Gesicht, der Hals- und der oberen Brustpartie zeigte; dazu kam Hyperexcitation bis zu einem kurz dauernden Streckkrampf und Blutdruckabfall. Der Puls war nicht mehr tastbar. Das Geschehen hielt etwa 3 min an und normalisierte sich rasch ohne medikamentöse Intervention. Bei der 60-sec-Injektion 3 Wochen später gab es bei diesem Probanden außer einer mäßigen Rötung des Gesichts, die auch bei anderen Versuchspersonen mitunter auftrat, keinen klinischen Zwischenfall. Postnarkotisch zeigte St. H. zu beiden Injektionszeiten keine Beeinträchtigung seines Wohlbefindens. Früher erhaltene Epontolnarkosen konnten anamnestisch weder gesichert noch ausgeschlossen werden.

Schlaf tiefe nach EPONTOL 5mg/kg Inj.zeit 10sec bei allergischer Reaktion (starkes Erröten)

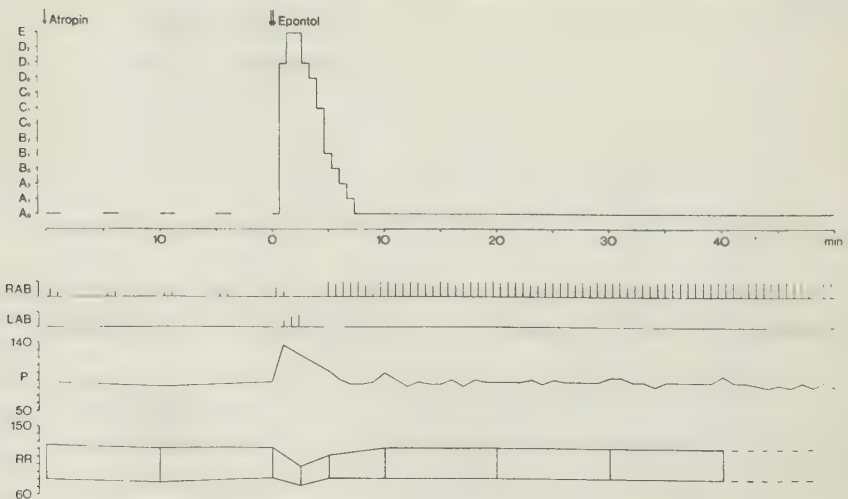


Abb. 17

Schlaf-tiefe nach EPONTOL 5mg/kg Inj.zeit 60sec bei allergischer
Reaktion (starkes Erröten)

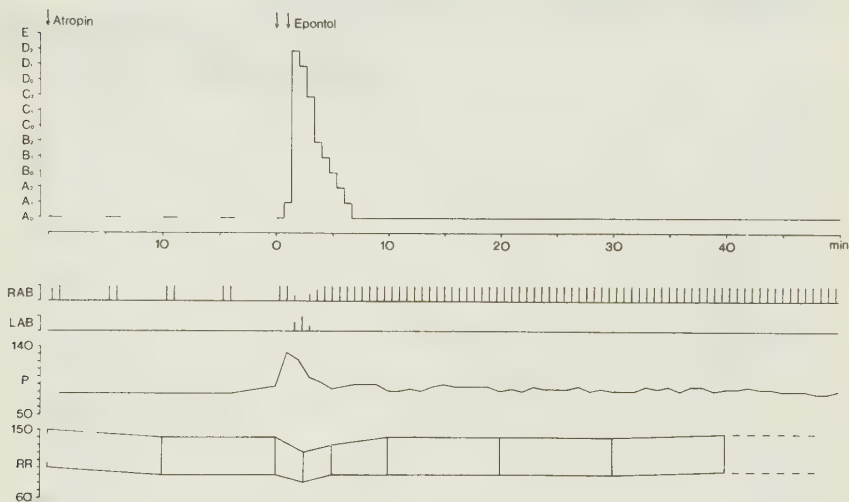


Abb. 18

Schlaf-tiefe nach EPONTOL 5mg/kg Inj.zeit 10sec

..... bei allerg. Reaktion (starkes Erröten)
— Mittelwerte 6 Vpn.

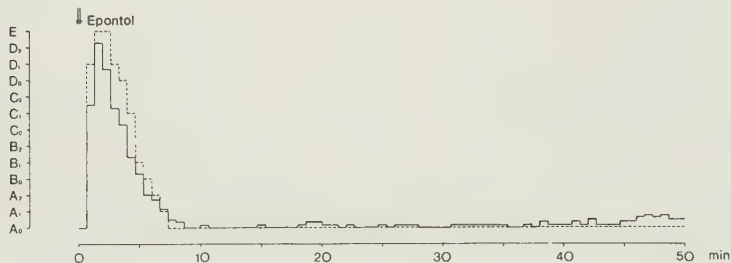


Abb. 19

Schlaf tiefe nach EPONTOL 5mg/kg Inj.zeit 60sec

..... bei allerg. Reaktion (starkes Erröten)

— Mittelwerte 6 Vpn.

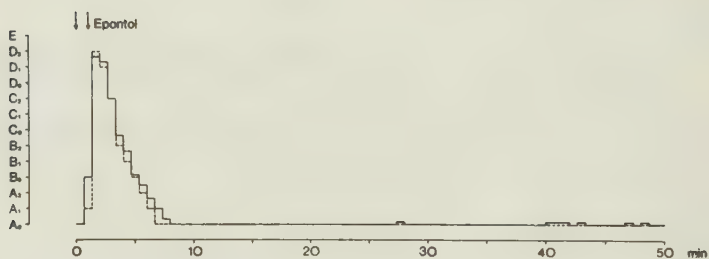


Abb. 20

D. DISKUSSION

Die graphische Auswertung des EEG gibt einen kondensierten Überblick über die medikamentös bedingten Schlaf- und Ermüdungsstadien. Von diesen können die physiologisch auftretenden Ermüdungszeichen in der Darstellung der Schlafkurven nicht getrennt werden. Letztere konnten jedoch bei den beschriebenen Versuchen vernachlässigt werden, wie die Mittelwertskurven der Schlaftiefe zeigen: Von der 10. bis 40. Minute treten keine signifikanten Ermüdungszeichen auf, der geringe Anstieg der Kurven gegen Ende des Versuches ist wohl physiologischen Ursprungs, dessen Ursache in der Länge des Versuches und den äußeren Bedingungen für die Versuchsperson zu suchen ist.

Wenn man von der Dauer eines bestimmten Stadiums spricht, so meint man vereinfachend den zeitlichen Abstand zwischen erstem Auftreten und Wiedererreichen dieses Stadiums, das Intervall kann also von "höheren" Stadien überlagert sein.

Für die Bewertung der Narkosedauer wurde als repräsentatives Stadium C₂ gewählt. Aufgrund klinischer Erfahrungen soll in diesem Stadium Operationstoleranz bestehen (DOENICKE). SADOVE (7) und BRECHNER (8) glauben zwar, daß diese Toleranz bereits in einem Stadium, das etwa dem C₀ nach LOOMIS entspricht (Auftreten hoher Theta-Wellen nach schneller und niedriger Frequenz), erreicht ist. Es fehlen jedoch in der Literatur Hinweise auf Versuche und Ergebnisse, die diese kritische Grenze einem bestimmten EEG-Muster zuordnen.

Nach ZINDLER (9) sollte man in der Praxis mit einem Eingriff warten, bis die Hyperventilationsphase eintritt. Diese Aussage konnte nicht belegt werden, da, wie bereits vermerkt, die Meßergebnisse der Atemfrequenz aus technischen Gründen nicht ausgewertet werden konnten. Dennoch kann aus den unmittelbaren Beobachtungen der Ventilation während der Versuche im zeitlichen Vergleich mit den aufgezeichneten Schlafstadien mit Sicherheit oben aufgeführte Aussage bestätigt werden: Zum Zeitpunkt der Hyperventilation waren in allen Fällen Schlafstadien erreicht, die volle Operationstoleranz gewähren.

Ein Vergleich der Mittelwertskurven der Schlaf-tiefe zeigt, daß sich der Narkoseeintritt proportional zu den Injektionsgeschwindigkeiten verhielt. Das Wiederauftreten von Ausgangs-EEG-Mustern jedoch erfolgte bei allen drei Versuchsreihen fast zum selben Zeitpunkt, nämlich in der 9. Minute. Ein Vergleich der maximalen Schlaftiefen wiederum zeigt, daß mit zunehmender Verzögerung der Injektionsgeschwindigkeit die erreichten maximalen Schlaftiefen abnehmen. Dieses Ergebnis findet seine Erklärung in dem bereits erwähnten raschen enzymatischen Abbau des Propanidids (DOENICKE (10)). Mit den in den beschriebenen Versuchen angewandten Injektionsgeschwindigkeiten wurden jedoch in allen Fällen Schlafstadien erreicht, die operative Eingriffe erlaubt hätten.

Bei der Beurteilung der experimentell ermittelten und graphisch dargestellten Wirkungsphasen tritt der verzögerte Eintritt der maximalen Wirkung, proportional zu den

abnehmenden Injektionsgeschwindigkeiten, in Erscheinung. Das "Plateau" des maximalen Wirkungszeitraums ist zudem bei der Versuchsreihe mit 60 sec Injektionszeit am längsten ausgebildet. Die in der graphischen Darstellung gleich hoch gezeichneten Plateaus beinhalten (siehe Deskription der Schlafstufen) nicht, qualitativ betrachtet, gleich hohe Schlafstadien, was jedoch nicht den Aussagewert über die Operationstoleranz beeinträchtigt.

Die Pulsfrequenzerhöhung als einfacher Parameter der Kreislaufbelastung (neben den Blutdruckwerten), zeigt, was ihre Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit betrifft, ein eigentümliches Verhalten: Die Pulsfrequenzen der Gruppe mit 60 sec Injektionszeit lagen, sowohl bezüglich ihrer Höhe als auch ihrer Dauer, signifikant unter den Werten der beiden übrigen Versuchsgruppen. Die Erklärung dafür ist wohl wiederum, zumindest teilweise, im raschen, enzymatischen Abbau des Narkotikums zu suchen.

In den Schlafstufenuntersuchungen des Probanden Pl. K. (Hyperlipidämie) bei der 10 sec Injektionsgeschwindigkeit eine gegenüber der Vergleichsgruppe deutlich verkürzte Narkosedauer, die erreichten Schlafstufen entsprachen denen der übrigen Versuchspersonen. Bei der 60 sec Injektionszeit waren jedoch sowohl die Narkosedauer als auch ganz besonders die Narkosetiefe gegenüber der Vergleichsgruppe herabgesetzt. Bezüglich der Interpretation dieser Reaktion sei auf die Veröffentlichung von H. KURZ (11) hingewiesen.

Die Schlaftiefenkurve mit 10 sec Injektionszeit des Probanden St. H. (allergische Reaktion) zeigte gegenüber der Vergleichsgruppe höhere Schlafstadien, aber geringfügig verkürzte Narkosedauer. Die 60-sec-Kurve dagegen deckt sich weitgehend mit den von den übrigen Versuchspersonen ermittelten Werten. In Zusammenhang mit diesen Werten und den damit sicherlich zusammenhängenden Problemen der Histaminliberation sei auf die Arbeiten von BANDMANN (12), MANZ (13), DOENICKE (14) und LORENZ (15) hingewiesen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Zur experimentellen Untersuchung der Abhängigkeit der Schlaftiefe und der Wirkungsphasen nach Epontol von der Injektionsgeschwindigkeit standen 25 freiwillige Versuchspersonen zur Verfügung. Sie erhielten jeweils 0,5 mg Atropin und 5 mg/kg Körpergewicht Epontol. Die Schlaftiefe und -länge wurden elektroencephalographisch aufgezeichnet. In 3 Versuchsgruppen wurde das Narkotikum mit verschiedenen Injektionszeiten (10, 60 und 100 sec) intravenös verabreicht.

Es zeigte sich ausgezeichnete Verträglichkeit des Narkotikums auch im postnarkotischen Zeitraum.

In allen Fällen wurde volle Operationstoleranz erreicht.

Der Vergleich der Mittelwertskurven der Schlaf-tiefen ergab abnehmende maximale Schlafstadien mit zunehmender Injektionszeit, nicht aber eine Verlängerung des narkotischen Schlafs.

Die Ermittlung der Wirkungsphasen ergab für die 60-sec-Injektionszeit einen längeren Zeitraum der maximalen Wirkung als für die 10-sec- und 100-sec-Injektionszeit. Gleichzeitig ist die Pulsfrequenzerhöhung bei der 60-sec-Injektionszeit am geringsten und am wenigsten lange ausgeprägt.

Für die praktische Anwendung ergibt sich deshalb die Empfehlung (zumindest bei der im Versuch verwendeten Narkotikummenge), Epontol langsam, nämlich über einen Zeitraum von 1 min, zu verabreichen.

Zwei Probanden mußten als pathologische Fälle (1 Fall mit hyperlipämischem Serum und 1 Fall mit allergischer Reaktion) abgehandelt werden. Die teilweise aufgetretenen Abweichungen im Schlafmuster dieser Versuchspersonen konnten jedoch mit bereits gesicherten Erkenntnissen bezüglich Proteinbindung und enzymatischer Abbau des verwendeten Narkotikums in Einklang gebracht werden.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Hiltmann, R., H. Wollweber, W. Wirth und F. Hoffmeister :
Neue, estergruppenhaltige Phenoxyessigsäureamide mit narkotischer Wirksamkeit. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4, 1 (1965)
2. Zindler, M. und I.A. Illes:
Intravenöse Kurznarkose für ambulante Patienten. Barbiturate (Methohexital) und Propanidid.
Dtsch. Med. Wschr. 90, 1506 (1965)
3. Doenicke, A., W. Spiess und A. Schellenberger:
Narkosen mit einer barbituratfreien Einleitung. Bericht über 2750 Anaesthesien unter besonderer Berücksichtigung der Ambulanznarkose.
Mü. Med. Wschr. 108 (1966)
4. Kurz, H.:
Einfluß der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Kurznarkotika auf den "Hang over".
Naunyn - Schmiedeberg Arch. f. exp. Ph. 255 (1966)
5. Loomis, A.:
Zitiert in: "Elektroencephalographie in Klinik und Praxis" von J. Kugler
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. 1966
6. Kugler, J.:
Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. 1966

7. Sadove, M., D. Becka and F. A. Gibbs:
Electroencephalography for anesthesiologists and surgeons
Ed. J. B. Lippincott Company (1967)
8. Brechner, V. L., R. O. Walter and J. B. Dillon:
Practical encephalography for the anesthesiologist
Ed. John Adrian, Publ. Charles C. Thomas, Springfield (1962)
9. Zindler, M.:
Intravenous anesthesia for out-patients
Excerpta Medica Anaesth. 1012 (1966)
10. Doenicke, A., I. Krumei, J. Kugler, J. Klempa:
Experimental studies of the break down of Epontol: Determination of Propanidid in human serum
Brit. J. Anaesth. 40, 415 (1966)
11. Kurz, H.:
Einfluß der Proteinbildung auf die Verteilung von Arzneimitteln nach schneller und langsamer Injektion
Naunyn-Schmiedebergs Archiv f. exp. Pharm. 263, 233 (1969)
12. Bandmann, H.-J. und A. Doenicke:
Allergisches Kontaktekzem durch Propanidid bei einem Anaesthesisten
Berufsdermatosen 19, 160 . 165 (1971)
13. Manz, R. und G. Frank:
Zur Frage allergischer Reaktionen nach Epontol
Der Anaesthesist 10, 223 - 6 (1969)
14. Doenicke, A. und W. Lorenz:
Histaminfreisetzung und anaphylaktische Reaktionen bei i. v. Narkosen
Biochemische und klinische Aspekte
Der Anaesthesist (Nov. 1970)

15. Lorenz, W., A. Doenicke, G. Feifel, K. Messmer, R.
Meier, L. Bennesch, H. Barth, J. Kusche, M. Hutzel,
E. Werle:

Histamin Release in Man by Propanidid
(Epontol^K), Gelatine (Haemaccel^R), Hista-
log, Pentagastrin und Insulin
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. 266, 396
(1970)

Herrn Professor Dr. med. A. Doenicke danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die stets hilfreiche Unterstützung bei der Bearbeitung.

Herrn Professor Dr. med. F. Holle darf ich für die Möglichkeit, die Untersuchungen an seiner Klinik durchzuführen, sowie für die Übernahme des Korreferates ergebenst danken.

Herrn Professor Dr. med. J. Kugler von der Nervenlinik der Universität München danke ich für seine entscheidende Hilfe bei der Auswertung der Versuche, sowie Fräulein M. Laub für die mir jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 19. Februar 1944 wurde ich als viertes Kind meiner Eltern, Dr. med. Lothar Slawik und Theresia Slawik, geb. Straub, in Martinau / Oberschlesien geboren. Von 1950 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Gelting und die Oberrealschule in Erding / Obb. Nach Beendigung des anschließenden Wehrdienstes begann ich das Medizinstudium an der Universität München, wo ich 1969 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die klinischen Semester bis zum Staatsexamen 1972 belegte ich an der Technischen Hochschule München.

Bernhard Slawik

